Lane Medical Library

Ueber die

Körnung der roten Blutkörperchen.

Inaugural-Dissertation,

welche zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 24. Februar 1903

nebst den beigefügten Thesen

öffentlich verteidigen wird

der Verfasser

Naum M. Friedmannoff

aus Stara-Zagora (Bulgarien).

Opponenten:

Herr Dr. med. Julius Meyer, prakt. Arzt.
Herr Dr. med. Banu M. Zerowski.
Herr cand. med. Ramón Solórzano.

Berlin 1903.

Druck von L. Schumacher.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Obgleich das klinische Bild der Erkrankungen des Blutes ein immer klareres geworden ist, so ist doch die Aetiologie dieser Krankheiten trotz der zahlreichen Forschungen noch ziemlich dunkel geblieben. Bezeichnend hierfür ist, wie Grawitz die Anämien einteilt. Er trennt nämlich secundäre Anämieen, als solche mit bekannten Ursachen von den primären oder idiopathischen Anämieen, als solche, deren Ursachen uns unbekannt sind. Immerhin aber haben die zahlreichen Forschungen den Erfolg gehabt, dass sie sich auf gewisse Kernfragen zu spitzen, nämlich auf die Fragen nach der Blutbildung und nach den morphologischen Veränderungen des Blutes. Wie wichtig diese Fragen für die Aetiologie der Anämieen geworden sind, wird weiter unten ersichtlich werden. Zunächst sei eine gedrängte Uebersicht über die Entstehung der Erythrocyten und deren Morphologie gestattet.

Im Embryonalleben entwickeln sich die Erythrocyten in den Herzanlagen und den Gefässen, und zwar entstehen sie hier als kernhaltige farblose Zellen. Als zweites blutbildendes Organ ist die Leber zu nennen. Später ist auch die Milz an der Blutbildung beteiligt. Nach den Forschungen von Bizzozero, Löwit, Howel u. a. m. wird schliesslich das Knochenmark die Hauptstätte der Blutbildung. Was nun die Entstehung der roten Blutkörperchen betrifft, so ist man sich seit langem darüber einig, dass dieselben kernhaltige Zellen als Vorstufen haben. Der Verlust der Kerne geht nach Rindfleisch in der Weise vor sich, dass derselbe ausgestossen wird. Das vom Kern befreite Protoplasma werde zu einem Erythrocyten, und der freie Kern habe die Fähigkeit, einen neuen Protoplasmaleib zu bilden und auf diese Weise durch nochmaligen Austritt des Kernes wiederum einen Erythrocyten zu bilden. Nach Howel ist auf diese Ausstossung des Kernes die Dellung des Erythrocyten zurückzuführen.

Ganz im Gegensatz zu Rindfleisch behauptet Neumann, dass der Kern aufgelöst werde.

Bezüglich des genetischen Zusammenhangs zwischen weissen und roten Blutkörperchen geht die allgemeine Auffassung wenigstens für embryonale Verhältnisse dahin, dass Leukocyten und Erythrocyten denselben Ursprung in den blutbildenden Organen haben. Aus denselben Mutterzellen entstehen durch Mitose Tochterzellen. Die einen werden durch Aufnahme von Haemoglobin und Verlust des Kernes zu kernlosen Erythrocyten. Die anderen werden ruhende Leucoblasten, die nach Differenzierung ihres Zellleibes zu den verschiedenen Arten der Leucocyten werden. Im normalen Blute haben die roten Blutkörperchen durchgehend dieselbe Form, wenn sie auch in der Grösse mehr oder weniger differieren. Kernhaltige Erythrocyten werden nicht beobachtet. Anders verhält sich dies unter pathologischen Bedingungen. Schon bei stärkeren Blutverlusten sieht man morphologische Veränderungen an den Erythrocyten. Bekanntlich tritt nach Blutverlusten eine Regeneration des Blutes ein. Das Fettmark verwandelt sich in rotes lymphoides Mark. Hier kann man zahlreiche kernhaltige Erythrocyten antreffen. Es ist nun klar, dass bei lebhafterer Regeneration letztere auch in die Blutbahn gelangen können. Fast einstimmig hat man im Blute vorgefundene kernhaltige Erythrocyten für Jugendformen erklärt. Nach Ehrlich werden derartige Zellen, sogenannte Normoblasten, durch Kernausstossung (Karyorhexis) zu Normocyten. Doch meint Ehrlich, dass auch Karyolyse vorkomme. In Fällen von schwerer Blutarmut findet man Erythrocyten, die sich durch ihre Grösse und blasse Färbung auszeichnet und unregelmässig geformte Scheiben darstellen. Sie sind zwei- bis dreimal so gross, wie normale rote Blutkörperchen und besitzen einen Kern. Der Kernuntergang dieser sogenannten Megaloblasten findet nach Ehrlich durch Auflösung des Kerns innerhalb der Zelle (Karyolyse) statt.

Neuere Versuche von Pappenheim und O. Israel haben dasselbe Resultat gezeitigt. Im embryonalen Mäuseblut konnten genannte Autoren durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung einen künstlichen Kernaustritt verursachen. Somit glauben sie bewiesen zu haben, dass der Kernaustritt in Wirklichkeit nicht vorkomme, sondern immer Artefact sei und dass der Kernverlust in jedem Falle durch Karyolyse zu Stande komme.

In einer neueren Arbeit hat Aschheim in der Tat den Beweis

erbracht, dass bei der Entstehung der kernlosen Erythrocyten nur ein Kernzerfall stattfinde. In den blutbildenden Organen der Maus fand er kernhaltige rote Blutkörperchen mit allen Formen des Kernzerfalls. Es fanden sich nicht nur Kernbröckel von verschiedenster Grösse in den Zellen selbst, sondern auch freie Kerne und Kernreste ausserhalb der Zellen. Erythroblasten mit pyknotischem Kerne liessen Rosettenform desselben und Zerbröckelung in mehrere grosse Fragmente erkennen. Die oben genannten Megaloblasten kommen bei den verschiedensten Graden von perniciöser Anaemie vor und bedeuten nach Ehrlich einen Rückschlag in den embryonalen Typus. Askanazy aber hält sie für Jugendformen kernhaltiger Normocyten.

Die von Ehrlich 1880 im Blute Anaemischer und Leukaemischer gefundenen Normoblasten sind scharf zu trennen von den Megaloblasten und Gigantoblasten, die derselbe Forscher bei der Biermer'schen perniciösen Anaemie fand. Während erstere stets im Knochenmark Erwachsener gefunden werden, kommen diese dort niemals vor. Die Normoblasten haben die Grösse der gewöhnlichen Erythrocyten und besitzen einen grossen conzentrischen Kern, zuweilen auch 2—4. Derselbe zeigt Affinität zu Kernfarbstoffen und ist strukturlos. Dagegen besitzen grössere Megaloblastenkerne eine Struktur und färben sich weniger intensiv. Auch in klinischer Beziehung unterscheiden sich diese Gebilde von einander. Bei schwereren Anaemieen findet man stets Normoblasten. Megaloblasten kommen niemals bei traumatischen Anaemieen vor. In leichteren anämischen Zuständen findet man sie nie. Entsprechend der Bedeutung der Normoblasten als Jugendformen, die bei lebhaft gesteigerter Regeneration im Blute erscheinen, wird man dieselben natürlich bei secundären Anaemieen finden. Die Megalocyten treten nur bei den idiopathischen Anaemieen auf. Die Regeneration nähert sich hier dem embryonalen Typus. Nach Ehrlich und Lazarus spielen Intoxicationen bei der Bildung der Megaloblasten eine Rolle.

Im pathologischen Blute variieren die roten Blutkörperchen bezüglich ihrer Grösse so stark, dass man deutlich Makro- und Mikrocyten unterscheiden kann. Hayem und Eichhorst halten die Mykrocyten für Jugendformen, weil sie zu Zeiten gesteigerter Regeneration auftreten. Nach Quincke und Vaulair stellen dieselben jedoch alternde Formen dar. Sicher ist jedenfalls, dass durch gewisse Einflüsse, wie Wärme oder Morphin, Mikrocyten experimentell erzeugt werden konnten. Litten

wiederum macht ihr Erscheinen abhängig von einer gewissen Höhe des Salzgehaltes im Blute Nach Biernacki entstehen sie einfach dadurch, dass normale Erythrocyten einen Teil ihres Plasma verlieren. Schliesslich findet sich noch eine Form von Erythrocyten die sich durch ihre besondere Grösse auszeichnet, die Megalocyten. Ihre Delle ist nur angedeutet. Sie finden sich besonders bei perniciöser Anaemie.

Allen diesen Variationen hinsichtlich der Grösse schreibt Grawitz keine einheitliche pathologische Bedeutung zu. Er will sie nicht nur als Regenerationsformen aufgefasst wissen, sondern meint, sie könnten auch unter gewissen Umständen im Blute aus Normocyten entstehen.

Neben den Mykro- und Megalocyten findet man nun auch noch Formen, die als ausgesprochene degenerative Bildungen aufzufassen sind. Es handelt sich hier um Veränderungen in der Gestalt der Zellen und in der Zusammensetzung ihres Protoplasmas. Was zunächst die Formveränderungen betrifft, so kann man Erythrocyten in Birnenform, Flaschenform, Hammer, Spindel und Sternform finden. Bis zur Unkenntlichkeit verzerrte Formen nannte man Krüppelform. Dem Vorgange Quinckes folgend nennt man diese Erscheinung Poikilocytose. Ehrlich erklärt diese Zellen für Abschnürungsprodukte (Schistocyten). Alle Poikilocyten lassen noch eine Delle erkennen. Da sie Bewegung zeigen, sind sie häufig für Amoeben gehalten worden. Eine künstliche Poikilocytose lässt sich durch Erwärmung erzeugen. Ehrlich und Lazarus deuten diese Schistocyten als Produkte einer Reaction gegen die Verminderung der roten Blutkörperchen. Eine Fragmentierung würde eine Vergrösserung der Sauerstoff absorbierenden Oberfläche bedeuten. Maragliano und Castellino halten die Poikilocytose für ein Zeichen der regressiven Metamorphose des Globularplasma. Durch amoeboide Bewegungen des letzteren würden die Poikilocytenformen hervorgerufen. Auf ähnliche Weise können auch nach ihrer Ansicht Gebilde enstehen, die einen Kern vortäuschen. Sie halten demnach kernhaltige Erythrocyten für Degenerationsprodukte.

Die Veränderungen in der Zusammensetzung des Protoplasma sind zuerst von Ehrlich beschrieben worden. Es handelt sich um ein bestimmtes Verhalten der Erythrocyten zu Farbstoffen. Lebende rote Blutkörperchen zeigen keine Affinität zu Farbstoffen (Gabritschewsky). Fixiert man normale Erythrocyten, so färben sie sich mit Eosin rot. Sie sind monochromatophil. Auch in Farbenmischungen von Haematoxilin und Eosin sind die Erythrocyten rein

rot gefärbt. Bei Fehlen von schweren Anaemieen kann man in so gefärbten Präparaten Erythrocyten mit violetter Färbung beobachten. Mit Methylenblau färben sich in pathologischen Blute die roten Blutkörperchen blau. Diese Erscheinung nannte Ehrlich Polychromatophilie. Die polychromatophilen Zellen zeigen gewöhnlich gleichzeitig deutliche Zerkluftung und Verzerrung der Konturen. Daraus hauptsächlich schloss Ehrlich, dass wir es hier mit einer Coagulationsnekrose des Diskoplasma in den älteren Formen der Erythrocyten zu tun haben. Danach nehme das Diskoplasma aus dem Blute Eiweissstoffe auf und werde dadurch polychromatophil. In dem Masse, als das Plasma Eiweissstoffe aufnehme, gebe es sein Haemoglobin ab.

Im Gegensatze zu dieser Anschauung halten Gabritschewski, Askanazy und Dunin die polychromatophilen Zellen für Jugendformen. Doch für Ehrlich's Anschauung spricht der bereits oben erwähnte Umstand, dass Polychromatophilie häufig bei Zellen mit verzerrten Konturen zu finden ist. Ausserdem kann man bei Tieren durch Inanition Polycromatophilie erzeugen, wo also sicher keine Regeneration eingetreten sein kann. Nach stärkeren Blutverlusten treten innerhalb 24 Stunden schon polychromatophile Zellen auf, während von kernhaltigen Erythrocyten noch nichts zu finden ist. Gerade die Normoblasten, die Typen der Blutregeneration zeigen keine Polychromatophilie. Dem gegenüber behaupten L. Michaelis, Aschheim u. a. Polychromasie in Blutkörperchen beobachtet zu haben, die sie als Jugendformen aussprechen, da dieselben Mitosen enthielten und in teilungsfähigen Zellen nicht gleichzeitig degenerative Vorgänge stattfinden können.

Aschheim nimmt an, die Polychromasie sei auf einen Mangel Eosin aufnehmender Substanz, des Haemoglobins, zurückzuführen. Dadurch trete die basophile Grundsubstanz in den Vordergrund. Dieser Mangel an Eosin-färbbarer Substanz kann sowohl dadurch bedingt sein, dass in Jugendformen (in zahlreichen Normoblasten) das Haemoglobin noch nicht völlig vorhanden ist, als auch dadurch, dass es in degenerierten Blutkörperchen wieder verloren gegangen ist. Ebenso sei natürlich das Auftreten der Polychromasie nach Entblutungen auf einen Mangel an Haemoglobin zurückzuführen. Alle soeben beschriebenen pathologischen Veränderungen des Blutes sind in der Erforschung des Wesens der Anaemieen zum Hauptgegenstand der Untersuchungen gemacht worden. Für jede Form der Anaemie ist eine bestimmte Veränderung sowohl in der Mor-

phologie des Blutes als auch in der Blutmischung charakteristisch. Bei den sekundären Anaemieen infolge stärkerer Blutverluste z. B. steigt der Wassergehalt des Blutes. Die Zahl der Erythrocyten ging ab. Die morphologischen Veränderungen bestehen in Poikilocytose, Mikro- und Makrocytose. Auch Polychromatophilie tritt auf. Eine andere Form der sekundären Anaemie entsteht infolge mangelhafter Ernährung und schlechter hygienischer Verhältnisse. Durch zahlreiche Tierversuche hat Grawitz gezeigt, welche innige Beziehung zwischen der Nahrungsaufnahme und hygienischen Verhältnissen einerseits und Blutmischung andererseits besteht. Durch schlechte Ernährung und Mangel an guter Luft steigt die Blutdichte. Das Plasma wird schneller zerstört, als die Erythrociten; daher die verschiedenen Degenerationszeichen an letzteren. Im übrigen sind hier dieselben morphologischen Veränderungen zu beobachten.

Am wichtigsten ist die Kenntniss der pathologischen Histologie des Blutes für die Erforschung der Biermer'schen progressiven perniciösen Anaemie. Schon Biermer hat ein gelungenes Bild dieser Krankheit gezeichnet. Doch erst seit den Forschungen Ehrlich's ist man in der Aetiologie derselben wenigstens auf die richtige Bahn gelenkt worden. Die Hauptsymptome der Biermer'schen Anaemie sind: Abmagerung ohne Schwund des Fettpolsters, leichte Oedeme und Ascites, Störungen im Nervensystem, Schwindel, Herzklopfen, systolische Geräusche am Herzen, Blutungen in der Retina, auch Hautblutungen (Petechien).

Von grösster Wichtigkeit war die Entdeckung Ehrlich's, dass bei der perniciösen Anaemie Megalocyten und Megaloblasten auftreten. Das sah Ehrlich als ein Zeichen dafür an, dass hier keine Regeneration im physiologischen Sinne statthabe, dass es sich hier vielmehr um einen Rückschlag in den embryonalen Typus handle. Die Blutmenge ist meist bedeutend vermindert. Auch die Zahl der Erythrocyten ist verringert. Daneben sind die Lymphzellen relativ vermehrt. Es finden sich alle Formen der Poikilocytose, Makro- und Mikrocyten, Normo- und Megaloblasten. Entscheidend für die Diagnose ist das Auftreten von Megalocyten und Megaloblasten. Differenziell-diagnostisch sind die Megaloblasten von höchsem Werte (Ehrlich und Lazarus) Man kann aus ihrer Anwesenheit mit Sicherheit die Diagnose auf perniciöse Anaemie stellen. Hier machen jedoch Ehrlich und Lazarus die Einschränkung, dass das Nichtanfinden der Megaloblasten im Blute das Bestehen von perniciöser Anaemie nicht unbedingt anschliesse, wenn alle klinischen Symptome dafür

sprechen. Aus dem Vorhergehenden ist ersichtlich, dass man volle Klarheit über die Genese der Biermer'schen Anaemie noch nicht gewonnen hatte. Und wie es häufig zu geschehen pflegt, dass eine neu gefundene Tatsache anfangs noch mehr Verwirrung in die Frage bringt, noch mehr abweichende Meinungen entstehen lässt, so geschah es auch hier. Doch allmählich schafft sich der wirkliche Wert einer neuen Entdeckung Geltung und gewisse Ansichten tragen den Sieg davon.

Im Jahre 1893 veröffentlichte Askanazy den Blutbefund einer letal verlaufenen perniciösen Anaemie, der von den bisher bekannten Befunden in bemerkenswerter Weise abwich. Es handelte sich um einen besonders schweren Fall von Biermer'scher Anaemie. Im Blute fanden sich alle Formen von Mikro- Makro- und Poikilocytose. Vor allem waren zahlreiche Normo- und Megaloblasten vorhanden, einzelne mit zwei bis drei Kernen. In anderen Zellen dagegen war der Kern nicht vorhanden. Dafür aber war der Zelleib von zahlreichen blau tingierten Punkten erfüllt. Askanazy deutete diese Körnchen als Produkte eines stattgehabten Kernzerfalls. Diese wegen ihrer Affinität zu basischen Farbstoffen basophile Körnchen genannte Gebilde sind seither zum Objekt der eingehendsten Studien gemacht worden. Askanazy behauptet, die Körnchen nur in Normoblasten gefunden zu haben und leitet eben daraus seine Ansicht ab, dass dieselben von der Karyolyse herrührten. In seiner Monographie über Bothriocephalus Anaemie berichtet O. Schaumann ebenfalls über basophile Körnungen.

Ehrlich, der 20 Fälle von perniciöser Anaemie daraufhin untersucht hat, fand, dass die Körnchen im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung auftreten, im Stadium der Rekonvalescenz wieder abnehmen. Ueber die Bedeutung dieser Gebilde äussert er sich noch nicht bestimmt. Doch neigt er nicht zu der Anschauung, dass es sich um polychromatophile Degeneration handle, weil die Körnchen nicht nur in entarteten Erythrocyten vorkämen, sondern auch in Zellen mit normal färbbarem Protoplasma. Auch er glaubt, dass sie Produkte der Karyolyse seien, da sie in embryonalen Zellen gefunden würden. Wie Ehrlich im Gegensatze zu Askanazy auch granulierte Megaloblasten gefunden hat, so auch Lazarus. Bei einer Frau mit progressiver perniciöser Anaemie zeigten die Trockenpräparate granulierte rote Blutkörperchen, sowohl Normo- als auch Megaloblasten. Aber auch Lazarus leitet die Granulation vom Kernzerfall ab. In Fällen von secekundärer Anaemie konnte

er keine Granulation beobachten, woraus er sich den Schluss zu ziehen erlaubt, dass bei der perniciösen Anaemie die Regeneration des Blutes keine normale sei, sondern embryonale Formen annehme. Klein sah im Blute Anaemischer sowohl in Megaloblasten, als auch in kernlosen Poikilocyten Granula auftreten. Wie Ehrlich bemerkt er, dass dieselben mit der Besserung des Patienten schwanden.

Bisher hatte man zu der Frage, ob die Körnchen von einer Degeneration des Protoplasma herrühren, kaum Stellung genommen. Schmauch untersuchte diese Frage eingehend, indem er besonders den Thierversuch heranzog. Im normalen Katzenblute fand er endoglobuläre Einflüsse basophilen Charakters. Durch Injektion von Pyrodin konnte er experimentell Körnchenbildung hervorrufen. Bemerkenswerth ist, dass er Körnchen fand, die durch zarte Fäden verbunden waren. Auch ein Extrakt von Bothriocephalus latus rief eine Vermehrung der endoglobulären Einflüsse hervor. Denselben Erfolg hatten Versuche mit Blutentziehung. Wir sehen also, dass verschiedene Einflüsse, die eine Alteration in der Blutmischung bewirken, auch die Körnchenbildung anregen. An und für sich ist man dadurch der Lösung der Frage, ob es sich bei der Körnchenbildung um Karyolyse oder Plasmadegeneration handle, nicht näher gekommen. Wichtig aber ist die Beobachtung Schmauch's, wonach grössere Körnchen in Kreuzform gelagert auftreten. Man könne nicht annehmen, dass Gerinnungsprodukte sich gerade in Kreuzform lagern. Es müssten wohl Kernreste sein. Die feinsten Granula aber hält Schmauch für Degenerationsprodukte. Endoglobuläre Einschlüsse, die durch Fäden verbunden waren, konnte auch Plehn bei seinen Untersuchungen über Malaria-Infektion beobachten. Mit dem Fieber sah auch er die Körnchen verschwinden. Aber im Gegensatze zu den bisherigen Beobachtungen behauptet er, ein Wiederauftreten derselben im Stadium der Rekonvalescenz konstatiert zu haben. Nach seiner Auffassung hat man in diesen Körnchen die Keime von Malariaparasiten zu sehen. Die durch Fäden verbundenen Granula deutet er als im Entstehen begriffene Plasmodien. Dem gegenüber wirft Engel die Frage auf, ob Malariaplasmodien mit Kernen kernhaltiger Erythrocyten verwechselt werden können.

Nach Engel ist eine Verwechselung mit Plasmodien ausgeschlossen, wenn letztere Pigment besitzen und amöboide Bewegung zeigen. Man kann sicher basophile Körper beobachten,

die als Kernfragmente anzusehen sind. Ueber ein reiches Material verfügte Grawitz. Zunächst bestätigte er die Befunde Plehns. Auch er fand bei einem Malariakranken die von Plehn geschilderten Körnchen. Aber auch bei zahlreichen anderen Kranken wurde dasselbe gefunden. Mittels der Ehrlichschen Triacidmischung konnte Grawitz die Körnchen nicht hervorrufen, auch nicht bei kurzer Eosin-Methylblaufärbung. Sehr zahlreich waren die Granula in einem Falle von Cancer ventriculi. Von den Fällen, die Grawitz beobachtete seien nur genannt: Milzabscess, Empyema pleurae, Phlegmone, puerperale Sepsis. Im Blute von Gesunden, bei einer Chlorotischen, bei zwei Tuberkulösen, einem Diabetiker war nach Grawitz' Beobachtungen nichts von basophilen Körnungen zu finden.

Plehn's Vermuthung, es handle sich um Malaria-Plasmodien, glaubt Grawitz fallen lassen zu können. Er giebt zu, dass die Anschauung Askanazys nahe liege. Verschiedene Bedenken lassen ihn jedoch zu der Annahme gelangen, dass die basophilen Körnungen das Produkt degenerativer Prozesse im Protoplasma seien. Wenn es sich um Karyolyse handelte, so müsste man, nach Grawitz vermuten, dass Jugendformen von Erythrocyten ins Blut gelangen. Er behauptet aber, weder diese noch überhaupt kernhaltige Erythrocyten in der Cirkulation gefunden zu haben. Einmal habe er allerdings einen kernhaltigen Erythrocyten beobachtet. Doch sei hier der Kern intakt gewesen und daneben hätten sich Granula gezeigt. Gerade dieser Befund spreche dafür, dass hier keine Karyolyse stattgefunden habe. Aber auch der Umstand, dass gerade nur in solchen Krankheiten, die eine Degeneration der roten Blutkörperchen zur Folge haben, basophile Körnungen gefunden würden, spreche für seine Annahme. In dieser Gruppe von Krankheiten falle auch die Malaria. Mit den von Ehrlich gefundenen hämoglobinämischen Körperchen könnten die Körnchen nicht identisch sein, da erstere acidophil seien.

Grawitz hält die basophilen Granulationen für sehr wichtig in differentiell-diagnostischer Beziehung. Da, nach seiner Ansicht, die körnige Degeneration durch Einwirkung gewisser Gifte auf das Blut zustande kommt, so wird man leicht die sekundäre Anämie von der idiopathischen unterscheiden können. Dieses Resultat steht im Gegensatz zu den Beobachtungen Litten's. Derselbe hat vier Fälle von perniciöser Anämie, drei Fälle von schwerer Anämie nach Magen-, Darm- und Genitalblutungen, einen Fall

von Carcinom ohne Blutungen und eine mittelschwere Chlorose beobachtet. In allen Fällen fanden sich basophile Körnchen in wechselnder Menge. Verschlechterte sich das Leiden, so nahmen die Körnchen zu an Zahl. Monatelang nach der Heilung waren sie jedoch noch im Blute zu finden. In der Grösse variierten die Körnchen zwischen den feinsten Stäubchen und groben Körnern. Dieser Befund gab zu neuen Hypothesen Anlass, die weiter unten erwähnt werden sollen. Die Körnchen lagen zum Teil in der Randzone, zum Teil waren sie im Zellleibe diffus verteilt. Sie fanden sich in Poikilocyten, Makro- und Mikrocyten, auch in Normo- und Megaloblasten.

Wie wir sehen, fand Litten diese Granula bei allen Formen der Anämie. Demnach können sie nicht die diagnostische Bedeutung haben, die ihnen Grawitz zuschreibt. Aus ihrem Vorhandensein könne man höchstens schliessen, dass es sich um anämisches Blut handle. Ebensowenig Bedeutung will ihnen Litten in prognostischer Beziehung zukommen lassen. Die Mortalität der Acämien war durchaus nicht abhängig von der Zahl der gekörnten Erythrocyten. Nach seinen bisherigen Untersuchungen glaubt Litten nicht, dass die Körnchen das Product degenerativer Vorgänge im hämoglobinhaltigen Plasma seien.

Grawitz' Anschauung fusse nur darauf, dass in Zerfall befindliche kernhaltige Erythrocyten noch nicht beobachtet worden seien. Eine zeitlang liess auch Litten dieses Argument gelten, um so mehr als auch er nur in kernlosen Erythrocyten basophile Körnungen beobachtes hatte. Der letzte seiner Fälle belehrte ihn jedoch eines besseren. Es handelte sich um eine 53jährige Frau mit perniciöser Anämie. In dem Trockenpräparate fand er einzelne kernhaltige Erythrocyten zum Theil mit basophilen Körnungen. Während der letzten Krankheitstage war die Zahl der gekörnten kernhaltigen Erythrocyten beträchtlich gestiegen. Neben rothen Blutkörperchen mit völlig intaktem Kerne fanden sich solche mit zernagten, aufgefaserten und unregelmässig konturierten Kernformen. Ausserdem waren grosse Blutkörperchen zu beobachten, die fast durchweg mit groben Körnungen gefüllt waren. Diese möchte Litten als die Endprodukte des Kernzerfalls ansehen. Im Knochenmark waren reichlich kernhaltige Erythrocyten vorhanden. Besonders auffallend war die grosse Zahl der Zellen mit Kernfragmenten. Im Blute von Mäuseembryonen hatte Engel schon Zellen mit karyolytischen Erscheinungen konstatiert. Wäh-

rend dies nun bei Embryonen als physiologisch zu betrachten ist, muss es für die Anämie als verhängnissvoll angesehen werden. Und so möchte Litten den Rückschlag in den embryonalen Typus als das für die perniciöse Anämie charakteristische ansehen. Die Beobachtung dieser basophilen Körnchen lässt, nach ihm, auch noch den Schluss zu, dass der Kern von den Normoblasten nicht in toto ausgeschlossen werde, sondern der körnigen Fragmentierung anheimfalle.

Dass die Körnchen keine diagnostische Bedeutung haben, glaubt auch Strauss befürworten zu müssen. Er hat nicht nur bei Anämieen und Fällen mit toxischen Ursachen, sondern auch bei Lebercirrhose, Delirium tremens und Rheumatismus, ja sogar bei einem Gesunden gekörnte Erythrocyten gefunden. Interessant sind zwei von ihm demonstrirte Präparate von einer perniciöser Anämie. Man konnte hier Erythrocyten mit einer grossen Anzahl von Körnchen beobachten, deren Anordnung der Lage und Form des Kernes entsprach. Die einzelnen Körnchen waren durch feinste Fäden verbunden. In anderen Zellen sah man wieder einen wurstförmigen Kernrest und daneben feine Körnungen. Auch diese Befunde sprechen nach Strauss für Karyolyse, doch wagt er nicht, sich bestimmt in dieser Richtung zu äussern.

Die Beobachtungen Bloch's bestätigen, dass bei den verschiedensten Krankheiten basophile Körnungen zu finden seien. Er stimmt nicht mit Litten überein, der behauptet, dass die Körnchen am zahlreichsten seien auf der Höhe der Krankheit. Im Gegenteil hätte er schwere perniciöse Anämien beobachtet, die auf dem Höhepunkt der Krankheit keine Körnchenbildung aufwiesen. Während aber im Blute oft fast gar keine anämischen Symptome zu finden waren, traten die Granulationen auf. Häufig, wenn der Fall rasch zum Exitus kam, waren gar keine Körnchen vorhanden. Sehr selten waren sie in Fällen von traumatischer Anämie. Im Anschluss an schwere Rhachitis, congenitale Lues bei Kindern fand Bloch ebenfalls Granula. Behrend beobachtete in Fällen von Bleiintoxikationen basophile Körnungen, doch nur dann, wenn die Darmerscheinungen im Vordergrunde standen. Den Zusammenhang mit den Darmerscheinungen leugnet jedoch Bloch. In Fällen, die mit schwerster Enteritis einhergingen, fand sie dieser gerade nicht. Er giebt jedoch zu, dass sie auch in solchen Fällen vorkommen können.

Bezüglich der Frage der Karyolyse bringt Bloch ein

neues und interessantes Argument gegen dieselbe vor. Bekanntlich sind die Körnchen niemals durch Triacidfärbung nachzuweisen, d. h. durch eine Farbenmischung bestehend aus zwei sauren Farbstoffen und einem basischen Farbstoff, dem Methylgrün. Die Kerne färben sich mit der Ehrlich'schen Mischung. Gerade zu Methylgrün besitzt das Kernchromatin eine grosse Affinität. Wären also die Granula Zerfallprodukte des Kernes, so müssten auch sie sich nach Bloch's Meinung mit Methylgrün färben; das ist jedoch nicht der Fall. Schliesslich soll auch die Annahme der Karyolyse dadurch entkräftet werden, dass Zellen gesehen wurden, die zu gleicher Zeit Kernteilung und Körnchenbildung erkennen liessen.

Dass Körnchenbildung im Blute Gesunder beobachtet werden könne, erklärt auch Ullmann aus eigenen Erfahrungen bestätigen zu können und basiert darauf die Ansicht, dass die Granulationen Degenerationserscheinungen seien, die nicht im Körper entstehen, sondern im ausfliessenden Blute. Fast überall könne man Körnchenbildung beobachten, wenn man das Blut der langsamen Nekrobiose unterwerfe. Während sich Litten auf die Untersuchung Engel's stützte, der Nachweis, dass im Mäuseembryo der Kern durch Karyorhexis zugrunde gehe und auf Grund seiner eigenen Beobachtungen einen Kernzerfall als Ursache der Körnung für wahrscheinlich hält schliesst sich Cohn wiederum der Ansicht Grawitz' an. Cohn hat experimentelle Anämieen bei Tieren erzeugt. Er entzog den Tieren ca. $^1/_3$ des Gesamtblutes. Die Körnchenbildung trat nun allerdings auf. Doch betont Cohn, dass dies erstens nicht bei allen Tieren der Fall war, sodann auch erst am folgenden oder übernächsten Tage stattfand. Cohn bringt nun das Auftreten dieser Körnchen in Zusammenhang mit der auf die Blutverluste folgenden Hydrämie. Besonders spreche dafür das Auftreten derselben in polychromatophil entarteten Blutscheiben.

Seit seinem im Jahre 1899 zuerst erschienenen Artikel setzte Grawitz seine Beobachtungen unablässig fort. Zu einem anderen Resultate ist er jedoch nicht gekommen. Er giebt zu, dass man kernhaltige Erythrocyten finden könne mit basophilen Körnchen. Doch betont er, dass in solchen Fällen der Kern stets unzweifelhaft intakt sei. Nach persönlicher Mitteilung von L. Michaelis kommt jedoch gerade bei perniciöser Anämie die Körnchenbildung mindestens ebenso häufig bei solchen Kernen, die einen mehr oder minder stark fortgeschrittenen Zerfall zeigen, als bei intakten Kernen vor. Auch Erythroblasten mit Kernfragmenten könne man beobachten.

Doch behauptet Grawitz, diese seien scharf zu trennen von den Erythrocyten mit echten basophilen Granulis. Sein besonderes Augenmerk richtete Grawitz auf das Erscheinen der Körnchen nach Bleiintoxikation. In Fällen von Bleivergiftung war eine auffallend grosse Zahl von Zellen mit Körnchenbildung zu konstatieren und zwar proportional der Schwere der Erkrankung. Häufig konnte man schon Körnchen finden, bevor noch die Symptome der Intoxikation auftraten. Mit der Besserung schwanden auch die gekörnten Zellen. Diese Fälle von Bleiintoxikation zieht Grawitz besonders zum Beweise dafür heran, dass die Körnchenbildung eine Intoxikationserscheinung sei. Die negativen Befunde bei Anämischen scheinen insofern wichtig, als sie einen Schluss darauf erlauben, ob die Anämie ihre Entstehung einer Vergiftung des Blutes, oder einer anderen Ursache verdanke. Zwölf Fälle von Chlorose ergaben einen negativen Erfolg. Hierin sieht Grawitz eine Bestätigung seiner Ansicht, dass die Chlorose keinen toxischen Ursprung habe, sondern auf eine Störung des vasomotorischen Centrums zurückzuführen sei. Auch in vielen Fällen von Tuberkulose wurden die Körnchen nicht gefunden. Die Blutarmut der Tuberkulosen ist ja auch nur eine Teilerscheinung, ein Oligaemia vera. Auch 21 Syphilitische zeigen keine Körnchenbildung. Da die Granula demnach nur dort auftreten, wo eine Einwirkung von Blutgiften stattfindet und mit der Verschlechterung und Besserung des Zustandes zu oder abnehmen, hält sie Grawitz für degenerative Erscheinungen. Nach seinen Erfahrungen sind sie in den Erythroblasten des Knochenmarks nicht nachzuweisen. Demnach müssen sie im cirkulierenden Blute entstehen. Der Umstand, dass die Körnchen häufig schon auftreten, bevor sich ein Symptom beginnender Blutarmut bemerkbar macht, lässt sie als ein wichtiges Zeichen beginnender Intoxikation des Blutes erscheinen. Von besonderem diagnostischen und prognostischen Werte müssen die Granula nach Grawitz und Borchardt bei Saturnismus seien.

Die von Plehn gegebene Erklärung, dass es sich um Malaria-Parasiten handle, wies Grawitz zunächst nicht ohne weiteres von der Hand. Es wäre ja möglich, dass Malaria-Parasiten und basophile Körnchen die gleiche Färbbarkeit besässen. Doch weist Grawitz auf einen wichtigen Umstand hin. Die bei Europäern in den Tropen auftretende Anämie wurde von den meisten Autoren für parasitär gehalten. Andere machten jedoch lediglich das Klima für die Entstehung der Anämie verantwortlich.

Nun ist aber bei diesen Anämischen weder eine Herabsetzung des spez. Gewichtes im Blute und im Blutserum, noch eine Verminderung der Zahl der Erythrocyten festgestellt worden. Nach Grawitz wäre es nun möglich, dass es sich um eine schleichend sich entwickelnde Degeneration der Erythrocyten handle. Bei Mäusen, die in einer Temperatur von 37°—40° gehalten wurden, traten sehr bald Körnchen in den Erythrocyten auf.

Eine hiervon etwas abweichende Meinung über den prognostischen Wert der Körnchen haben Litten, Senator u. a. Auch diese haben die Körnchen bei Anämischen und in Fällen von Bleiintoxikation gefunden und meinen, sie hätten diagnostisch nur insofern einen Wert, als sie mit anderen Symptomen gemeinsam erst einen bestimmten Schluss zulassen. Dasselbe gilt für die Prognose. Senator, glaubt nicht, dass man aus dem blossen Aussehen schon erkennen könne, ob die Körnchen von zerfallenen Kernen oder von der Degeneration des Plasma herrühren. Sind die Körnchen diffus im Zellleibe verteilt, so spreche dies allerdings für Plasmadegeneration. Es gebe jedoch auch Fälle, in denen die Körnchen kreisförmig an der Peripherie gelagert seien, eine Erscheinung, die er auf Kernzerfall hindeute.

Als Beweis gegen die Karyolyse hatte Grawitz u. a. angeführt, dass man kernhaltige Erythrocyten gefunden habe mit intaktem Kerne und basophilen Körnungen. Diese Thatsache lässt jedoch Engel als Beweis nicht gelten. Da es auch mehrkörnige Erythroblasten gebe, so sei die Möglichkeit vorhanden, dass ein Kern zerfallen sei, während der andere noch bestehe. Eine Unterscheidung zwischen feinen und groben Körnungen sei ohne Bedeutung, vor allem könne man nicht annehmen, dass die einen von Plasmadegeneration, die anderen von Karyolysen herrühren. Vielmehr bedeuten die Grössenunterschiede nur Uebergänge. Immer wieder wird das gleichzeitige Auftreten von intaktem Kern und Körnchen als beweisend für Grawitz' Anschauung ins Feld geführt. Eine von Hamel veröffentlichte tabellarische Uebersicht über die von ihm an der Klinik von Professor Grawitz ausgeführten Untersuchungen zeigt besonders auffallend das zahlreiche Auftreten nach Bleiintoxykation. Neben intaktem Kern wurden immer diffuse Körnungen gefunden. Die Intensität der Kolikanfälle verhielt sich direkt, wie die Zahl der gekörnten Zellen. Dass die körnige Degeneration nur aus der Intoxikation und nicht etwa aus den gastroenteritischen Störungen zu erklären sei, geht aus einem

Fall von Kolik mit hartnäckiger Koprostase hervor, indem keine Körnchen auftraten. Grawitz Zugeständnis, dass es Körnchen gebe, die vom Kernzerfall, und solche, die von Plasmolyse herrühren, erfährt scheinbar eine kräftige Stütze durch Untersuchungen von Strauss. Bloch meinte, dass Erythrocyten, die Granula enthalten, welche von einem Kernzerfall herrühren, nur von 5—7 basophile Körnchen zeigen. Im Alldemeinen trifft dies nach Strauss, zu. Nach seiner Beobachtung kamen jedoch auch Zellen vor, die 12 von Karyolyse herrührende Körnchen aufwiesen.

L. Michaelis teilt mir mit, dass bei der perniciösen Anämie Zellen mit geringeren, gröberen Kernbröckeln und zahlreichsten, staubartigen Kernbröckeln in allen Uebergängen vorkommen. Allerdings habe er z. B. bei Bleivergiftung derartige Uebergangsbilder nie gesehen.

In den Präparaten Strauss' waren die Granulen in der Mitte der Zelle so gelagert, dass sie ungefähr der Form des Kernes entsprachen. In anderen Zellen aber waren die Granula diffus verteilt. Es sei demnach begründet an zwei genetisch verschiedene Kategorien von Körnchen festzuhalten.

Die Beobachtungen über Bleiintoxikation wurden durch interessante Experimente ergänzt. Sabrazès, Bourret und Legèr konnten durch künstliche Bleiintoxikation bei Kaninchen körnige Degeneration hervorrufen. Dieselben Resultate hatten die Tierversuche von Moritz. Danach scheinen leltzterem die Granula für Bleiintoxikationen einen diagnostischen Wert zu besitzen. Wichtiger noch sind Moritz' Untersuchungen an Bleiarbeitern. Er wollte feststellen, ein wie hoher Grad von Intoxikation dazu gehöre, die körnige Degeneration auftreten zu lassen. Zu diesem Zweck untersuchte er eine Reihe von Arbeitern in der Reihenfolge ihrer Arbeitsdauer. Von den 32 untersuchten Fällen waren 26 vollständig frei von subjektiven Beschwerden. Es ergab sich nun, dass schon eine Arbeitsdauer von 8 Tagen ausreiche, um die Granulation eintreten zu lassen. Demnach scheint das Auftreten der Körnung durchaus unabhängig zu sein von gastroenteritischen Beschwerden.

Auch Hamel hatte nachgewiesen, dass schon lange vor dem Eintreten der Koliken gekörnte Erythocyten zu finden seien. Auch nimmt die Zahl der gekörnten Zellen durchaus nicht ab, wenn die Koliken therapeutisch zum Schwinden gebracht sind. Vielmehr geschieht dies ganz allmählich. Besonders instruktiv waren Hamel's Blutbefunde von zwei im übrigen gesunden Malern, die

ebenfalls gekörnte Erythrocyten im Blute hatten. Das allmähliche Schwinden der Granula bei der Besserung ist, nach Hamel, von prognostischem Wert.

Trotz allen von Grawitz und seinen Anhängern beigebrachten Gründen für Plasmadegeneration tritt Jawein noch immer für Engels Anschauung ein. Er hat einen Fall von Anämie beobachtet, der, wie er meint, einen sicheren Schluss auf den basophilen Körnungen zulasse. Es war eine Bothriocephalus-Anämie. Anfangs fanden sich im Blute normale Blutkörperchen und Megalocyten. Plötzlich trat eine Besserung im Befinden des Patienten ein. Das Blut schien nun von neuen jungen Blutkörperchen überschwemmt au sein. Es fanden sich zahlreiche Normo- und Megaloblasten. $^1/_3$ aller Erythrocyten war polychromatophil degeneriert. Es waren Bilder von Karyolyse und Karyorhexis zu beobachten, Erythrocyten mit zwei Kernen, grösseren Kernfragmenten bis zu den feinsten basophilen Körnchen. Das wichtigste an dieser Beobachtung ist, dass, sobald die Zahl der Erythrocyten nicht mehr stieg, auch die Granula verschwanden. Danach glaubt Jawein die Körnchen für Regenerationserscheinungen halten zu müssen, ebenso wie die sogenannte polychromatophile Degeneration. Da alle Uebergänge vom normalen Kerne bis zu den feinsten Stäubchen zu finden waren, muss die Körnung durch Karyolyse bedingt sein. Das Erscheinen von granulierten Erythrocyten im Blute ist als ein Zeichen gesteigerter Funktion des Knochenmarks aufzufassen. Auf diese Weise will Jawein zwanglos die Befunde von Grawitz, Litten und Plehn erklären. Wenn z. B. bei einem Malariakranken während des Fiebers eine grosse Menge von Erythrocyten zugrunde geht, so erfolgt als Reaktion eine erhöhte Produktion von Blutkörperchen. Die Folge wird sein, dass auch im Blute punktierte Zellen erscheinen. Daher konnte auch Cohn nach starken Blutverlusten Granulation auftreten sehen. Bei Blutvergiftungen will Jawein niemals basophile Körnchen beobachtet haben. Im vorliegenden Falle traten die Körnchen erst mit der Rekonvaleszenz auf. Nach diesen Ausführungen können Granula insofern von prognostischem Werte sein, als sie immer eine erhöhte Funktion des Knochenmarks anzeige.

Eine neue Frage wurde aufgeworfen durch Rosin und Biebergeil. Mit ihren Methoden der Blutfärbung, welche sie die „vitale“ nennen, gelang es ihnen, im normalen Blute nach sechs Stunden eine diffuse Körnchenbildung festzustellen, bei Färbungen

mit Methylenblau, Thionin und Toluidinblau. Die Tatsache, dass die gewöhnlichen basophilen Körnchen im normalen Blut nicht oder jedenfalls äusserst spärlich vorkommen und dass andererseits die Rosin'schen Körnchen in jedem Blute ist zu beweisen, dass sie nicht identisch sein können. Besonders zahlreich waren die Granula im Blute eines Bleikranken. Bemerkenswert ist, dass die Autoren die Körnchen so resistent fanden, dass sie nach 2 Tagen frei in Präparaten liegend gefunden wurden. Das Plasma hatte sich mithin früher gelöst. Rosin und Biebergeil halten die Körnchen nicht für pathognomonisch. Nur wenn sie vermehrt sind, sind sie als pathologisch zu betrachten. Gegen diese Anschauung und ebenso gegen die Ullmann's, der die Körnchen bekanntlich für Kunstprodukte hielt, protestiert Loewenthal. Er leugnet, dass bei Individuen mit gesundem Blut Granula nachzuweisen seien. In bestimmten Krankheiten seien sie jedoch stets zu beobachten, und hier sind sie als ein Zeichen für eine Schädigung des cirkulierenden Blutes anzusehen. Da die Erscheinungen bei Intoxikation mit Blei sehr manifeste waren, so schloss Loewenthal, dass auch mit anderen, dem Blei verwandten Stoffen, Cer und Zinn, ähnliche Erscheinungen auftreten müssten. Von besonderem Werte mussten die Versuche mit Cer sein, da dieses Metall in Glühstrumpffabriken eine ausgedehnte Anwendung findet. Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen benützt. Eine vorherige Untersuchung ergab keine Körnchen im Blute der Tiere. Schon nach Injektion ganz geringer Mengen Zinnchlorürlösung und einer Lösung von Cersulfat traten Körnchen auf. Meerschweinchen erwiesen sich jedoch als wenig geeignet für diese Versuche. Es fanden sich bei so vielen Tieren unter scheinbar normalen Verhältnissen schon Granula, dass man geneigt sein könnte anzunehmen, dass diese Tiere auf Schädigungen aller Art sehr empfindlich reagieren. Bekanntlich sind Meerschweinchen äusserst empfindlich gegen Nässe und Kälte. Bei einem Aufenthalte der Tiere im Keller fanden sich bei allen basophile Körnchen im Blute, sobald sie in frischer Luft gehalten wurden, schwanden die Körnchen.

Dasselbe, was Grawitz im Tierexperiment durch Wärme erzielte, wird mithin auch durch Kälte und Nässe bewirkt. Diese Tatsache ist geeignet ein Licht zu werfen auf die Entstehung von Anämieen unter gewissen ungünstigen hygienischen Verhältnissen. Die Resultate, zu denen Loewenthal kommt, sind: Bei der Be-

urteilung von Versuchen mit sensiblen Tieren, wie Meerschweinchen ist grosse Vorsicht nötig, da eine Beeinflussung durch äussere Umstände schwer zu verhindern ist. Demnach steht es auch nicht unbedingt fest, ob die nach Injektion von Cer und Zinnchlorür bei Meerschweinchen aufgetretenen Granula der Wirkung der Injektion zuzuschreiben sind. Die widersprechendsten Anschauungen sind im Verlaufe dieser Streitfrage laut geworden. Die Befunde sind teilweise einander diametral entgegengesetzt, so dass eine Vermittlung fast unmöglich erscheint. Die Mehrzahl der Forscher neigte schliesslich den Anschauungen Grawitz' zu. Aber noch einmal meldete sich eine Stimme zur Verteidigung der alten Lehre Askanazy's.

Schmidt hat im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten umfangreiche experimentelle Studien gemacht, vor allem an Fällen von Malaria-Anämieen. Das Resultat seiner Forschungen ist, dass man basophile Körnchen sowohl wie Polychromasie als Produkte einer Karyolyse ansehen müsse. Infolge einer Aenderung in der Alkalescenz des Blutes können sich Partikelchen vom Kerne ablösen, die sich dann vollständig auflösen. Dadurch ändert sich die Färbung des hämoglobinhaltigen Protoplasmas. Durch Uebergang des polychromatophilen Hämoglobins in das Diskoplasma wird der Erythrocyt orthochromatisch. Wie beseitigt nun Schmidt den Einwand, dass man basophile Körnchen neben intaktem Kern gefunden habe. Eine Erklärung ist, dass die Granula während der Teilung entstanden seien. Nach der Mitose muss dann die aufgelockerte Kernmembrane ihre frühere Gestalt wieder gewonnen haben. Es könnte auch bei der Mitose ein Kern zerfallen sein, während der andere intakt blieb. Und endlich könne ein Kern Partikelchen abgegeben haben und sich wieder zu einem vollwertigen Kerne herausgebildet haben. Bei Anämieen, die man an Tieren durch Trauma und toxisch hervorrief, traten zuerst polychromatophile Erythrocyten auf, denen gekörnte folgten. Schmidt glaubt, dass hierbei eine Neubildung von roten Blutkörperchen stattfinde. Da diese Neubildung eine reactio erhöhte sei, so hätten die Blutkörperchen nicht Zeit, sich in Knochenmark auszubilden und gelangen mit Spuren von Karyolyse mit basophilen Körnchen in die Cirkulation. Dass es sich nicht um Degeneration des Protoplasma handeln kann, geht nach Schmidt schon daraus hervor, dass die Körnchen hauptsächlich während der Rekonvalescenz erscheinen.

Bevor ich zu einer Kritik der widergegebenen Anschauungen

übergehe, möchte ich mir erlauben, eine gedrängte Uebersicht über die Ergebnisse von Beobachtungen zu geben, die ich an 24 Individuen gemacht habe.

1. Frau K., Malersfrau, Bleianämie, 34 Jahre alt von gesunden Eltern. Anamnese ohne Bedeutung. Seit längerer Zeit klagt Patientin über Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, ohne eine bestimmte Ursache für diese Beschwerden angeben zu können. Am 13. September bemerkte sie, dass ihre Lippen grau und ihre Zunge mit Blasen besetzt sei.

Status praesens: Patientin von zartem Körperbau und schwacher Muskulatur. Gesichtsfarbe blass, ebenso die der Lippen und der Konjunktiven. Arterien nicht sklerotisch. Schmerzen im Hinterkopf, zeitweise Tremor, Kribbeln in Händen und Füssen und Schwindelgefühl. Die Zähne sind defect, am Zahnfleisch ist deutlicher Bleisaum vorhanden. Im Urin fand sich Albumen. Die Blutuntersuchung ergab folgendes: Hämoglobin 60 pCt.

a) rote Blutkörperchen ohne bedeutende Grössendifferenz, b) viele Blutplättchen. c) Poikilocytose, d) Polychromasie, e) kernhaltige Erythrocyten mit punktierter Körnung, f) viele Erythrocyten mit punktierter Körnung.

2. Frau E., Arbeitersfrau, Phthisis pulmonum, 41 Jahre alt. Anamnese. Mit 18 Jahre hatte Pat. Gelenkrheumatismus. Die gegenwärtige Krankheit soll nach einer Erkältung entstanden sein. Seit 11 Jahren besteht Atemnot.

Status praesens: Schleimhäute anämisch, Gesicht blass. Puls 108. Arterien sklerotisch. Atmung erschwert, konstant beschleunigt. Frequenz 34. Dämpfung beide Oberlappen hinten mit Bronchialatmen. Ueber der linken Spitze einzelne Rasselgeräusche. Hinten unten rechts Dämpfung mit abgeschwächtem Atmen. Das Sputum enthielt Tuberkelbazillen.

Blutbefund: a) Poikilocytose, Normoblasten, b) sehr spärliche Erythrocyten mit punktierten Körnungen.

3. Frau K., Arbeitersfrau, Lues, 34 Jahre alt. Anamnese: Mutter infolge einer Puerperiumssepsis gestorben. Vater ist gesund. Vor Jahren von dem Manne inficiert. Jetzige Krankheit begann angeblich vor einigen Tagen mit Schmerzen in beiden Beinen. Das Gehen im Dunkeln sei schon seit längerer Zeit erschwert. Seit einigen Tagen besteht Doppelsehen.

Status praesens: Patientin von kräftigem Knochenbau, mässig entwickelter Muskulatur und Fettpolster, Ernährungszustand und Gesichtsausdruck leidlich. Sonst nichts besonderes.

Blutbefund: a) sehr wenig Erythrocyten mit punktiertem Körnungen.

4. Frau Br., Pferdehändlersfrau, perniciöse Anämie, 44 Jahre alt. Anamnese. Mit 15 Jahren war Pat. menstruirt. Die Menses waren immer regelmässig aber spärlich. Pat. hat 13 mal geboren und dreimal abortiert. Seit 3 Jahren bestehen Kopfschmerzen, die an Intensität wechseln. Diese Schmerzen nahmen an Heftigkeit sehr zu, als Pat. am 12. Oktober ihre Menses bekam, die mit ausserordentlichen Blutverlusten verknüpft waren, so dass Pat. vor Schwäche drei Wochen lang das Bett hüten mnsste. Die Behandlung bestand in Scheidenausspülungen von 40 ° und Verabfolgung von Malzextrakt mit Eisen.

Status praesens: Kräftige Patientin von guter Muskulatur, doch ziemlich schwachem Fettpolster. Auffallende Blässe des Gesichts, Lippen bläulich gefärbt, Konjunktiven sehr anämisch. Puls 100. Arterien gut gespannt. Keine Oedeme, Exantheme, Narben oder Decubitus. Häufig Kopf-

schmerzen und Schwindelanfälle. Per vaginam ist ein beweglicher Tumor am linken Ovarium zu palpieren. Im Urin finden sich Spuren von Albumen.

Blutbefund: Die Zahl der Erythrocyten ist bis auf 1600000 gesunken. Hämoglobin 26 pCt.

a) Ausgesprochene Poikilocytose, b) Mikrocytose, c) Polychromasie, d) Makrocyten, e) kernhaltige Erythrocyten, f) Erythrocyten mit punktierten Körnungen, g) kernhaltige polychromatische Normocyten, h) polychromatische Makrocyten, i) pessarienförmige Erythrocyten, k) Megaloblasten. l) viele polychromatische Makrocyten mit punktierten Körnungen, m) polychromatische Normocyten mit punktierten Körnungen.

5. Frau K., Arbeitersfrau, Oxalsäurevergiftung (?). 47 Jahre alt. Anamnese. Der Vater der Pat. ist an Gangraena pedis, die Mutter an Phthisis pulm. gestorben. Auch ihr Mann starb an Lungenschwindsucht. Mit 15 Jahren erkrankte Pat. an Pocken. Seit 2 Jahren klagt sie über Husten. Vor 6 Monaten traten Schüttelfröste auf, die regelmässig jeden zweiten Tag wiederkehrten. Dabei besteht Trockenheit im Munde, profuse Uterusblutung und Appetitlosigkeit. Wegen Nahrungssorgen versuchte Pat. sich mit Oxalsäure zu vergiften, behauptet jedoch nicht getrunken zu haben, da ihr die Flasche rechtzeitig entrissen worden sei. Der hinzugerufene Arzt fand sie bewusstlos vor und beförderte sie in die Charité, wo ihr der Magen ausgepumpt wurde. Bei der Aufnahme war Pat. völlig bei Bewusstsein. Vergiftungserscheinungen sind nicht wahrzunehmen. Der Magen enthielt keine Oxalsäure.

Blutbefund: a) Polychromasie, b) einige Erythrocyten mit punktierten Körnungen.

6. Paul W., Lackierer, Bleikolik und Blei-Anämie. 27 Jahre alt, Anamnese, Eltern gesund, 5 Geschwister ebenfalls gesund, 3 Geschwister sind tot. Anfangs Juni 1902 lag Pat. im Krankenhause an Bleikolik. Den zweiten Anfall überstand Pat. im September desselben Jahres und der dritte Anfall hat am 18. November desselben Jahres mit grosser Mattigkeit begonnen. Pat. konnte die Glieder schwer bewegen. Es bestanden starke Schmerzen in der linken Seite. Grosse Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit, ferner starkes Brennen im Leibe und Gelenkschmerzen. Der Stuhl war seit 4 Tagen angehalten. Oefters waren die Beine geschwollen.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von leidlichem Ernährungszustande. Knochenbau, Muskulatur, Fettpolster ziemlich gut entwickelt. Gesichtsfarbe blass. Typischer Bleisaum an den oberen Zahnreihen. Leib aufgetrieben, überall tympanitischer Schall, auf Druck sehr empfindlich, Leber etwas vergrössert. Sonst nichts besonderes.

Blutbefund: a) geringe Poikilocytose, b) Polychromasie, c) viele punktierte kernhaltige Erythrocyten.

7. Bei zwei anscheinend gesunden Frauen wurden im Blute je eine Erythrocyte mit punktierten Körnchen gefunden.

Patienten ohne gekörnte Erythrocyten im Blute.

1. Fräulein M., Dienstmädchen, Ulcus ventriculi, Chlorose.

Blutbefund: a) geringe Poikilocytose, b) Polychromasie, c) kernhaltige Erythrocyten, keine Körnungen.

2. Otto P., Chlorvergiftung, Arbeiter.

Blutbefund: Keine gekörnte Erythrocyten.

3. Viktor N., Quecksilbervergiftung.

Blutbefund: a) geringe Poikilocytose, b) Myelocyten mit punktierten Körnungen. Keine gekörnte Erythrocyten.

4. Margarete G., Chlorose, 24 Jahre alt. Hämoglobin 70 pCt., keine gekörnte Erythrocyten.

5. Fräulein W., Phthisis pulm., 23 Jahre alt. Keine gekörnte Erythrocyten.

6. Emma R., Phthisis pulm.

7. Gertrud K., Phthisis pulm.

8. Selma K., Phthisis pulm.

9. Frau W., Carcinoma uteri.

10. Anna Th., 16 Jahre alt. Gelenkrheumatismus und Pleuritis exsudativa.

11. Frau Kl., Diabetes Mellitus.

12. 3 anscheinend gesunde Frauen.

13. 2 Malaria, sehr leicht.

Wenn ich mir auch nicht anmaasse, mit diesen Beobachtungen die Frage nach der Bedeutung der basophilen Körnungen gelöst zu haben, so glaube ich doch einiges für diese Frage werthvolles Material beigebracht zu haben.

Ich habe meine Präparate mit Methylenblau-Eosin nach Mey-Grünwald ohne Fixation gefärbt. Auch mit Methylenblau und anderen Farben allein konnte ich ausreichende Resultate nicht erzielen. Am praktischsten erwies sich jedoch die Mey-Grünwald'sche Methode, die gut gefärbte und deutliche Bilder lieferte. Die Kerne der Erythrocyten waren blau gefärbt, das Plasma jedoch braunroth. Unter den 24 von mir untersuchten Fällen hatte ich zwei Fälle von Bleivergiftung, zwei Fälle von Lues, fünf von Phthisis pulm., je zwei von Ulcus ventriculi und Chlorose und je einen Fall von Chlorvergiftung, Oxalsäurevergiftung, Gelenkrheumatismus, Carcinoma uteri, Diabetes mellitus, einen Fall von perniciöser Anämie, zwei von früherer Malaria und eine Quecksilbervergiftung. Endlich untersuchte ich auch noch das Blut 5 anscheinend Gesunder. Von den Fällen, in denen ich gekörnte rote Blutkörperchen beobachten konnte, hatte je einer Oxalsäurevergiftung, Lues, Phthisis pulm. und perniciöse Anämie. Zwei Fälle waren gesund. Ausserdem wurden in allen Fällen von Bleivergiftung basophile Körnchen gefunden. Hier waren dieselben besonders zahlreich.

Aus diesen Beobachtungen glaube ich Folgendes schliessen zu können. In den verschiedensten Krankheiten kommen Körnchen

vor, sowohl in verschiedenen Arten von Anämien bei Lues, Phthisis pulm., bei Bleivergiftungen und Intoxication mit Oxalsäure und, was besonders hervorgehoben werden muss, auch im Blute zweier anscheinend gesunder Frauen, jedoch war in diesen Fällen nur je ein gekörntes Blutkörperchen zu finden.

Für die allgemeine Pathologie können die Körnchen an sich keine Bedeutung haben. Erst wenn sie in erheblicherer Anzahl auftreten, sind sie ein sicheres Zeichen der Anämie. Besonders sind sie aber für die perniciöse Anämie und noch viel mehr für die Bleianämie charakteristisch.

Bei dieser haben sie sogar mitunter eine diagnostische Bedeutung, weil sie das früheste objective Symptom einer chronischen Bleivergiftung darstellen können. Bezüglich der Prognose konnte ich aus meinem Material keine sicheren Schlüsse ziehen, und man kann nur davor warnen, aus dem Auftreten der Körnchen zu viel für die Prognose schliessen zu wollen.

Zum Schluss meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. Dr. v. Leyden für die gütige Ueberlassung des Materials und ganz besonders Herrn Prof. Dr. Michaelis, Assistent der I. med. Klinik, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. Leonor Michaelis für sein freundliches Interesse meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Gabritschewsky, Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmazie. 1891.
2. Askanazy, Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. XXIII.
3. Schaumann, O., Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. 1894.
4. Lazarus, Deutsche med. Wochenschr. Juni 1896. No. 23.
5. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. In Nothnagels spez. Path. und Ther. 1896 und 1900.
6. Klein, Die Regenerationsfähigkeit des Organismus bei verschiedenen Varietäten der Anämie. Ein Beitrag zur Kenntnis der perniciösen Anämie. Wien. med. Presse. Juli 1896. No. 28.
7. Zenoni, Policlinico 1898. Virchows Archiv. Bd. 139.
8. Schmauch, Ueber endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. Virchows Archiv. 1899.
9. Plehn, A., Ueber Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfection. Deutsche med. Wochenschr. Juli 1899. No. 28.
10. Engel, Können Malariaplasmodien mit Kernen kernhaltiger roter Blutkörperchen verwechselt werden? Zeitschr. f. klin. Med. 38. 1899. Berliner klin. Wochenschr. 1900.
11. Grawitz, Ueber körnige Degeneration der roten Blutzellen. Deutsche med. Wochenschr. No. 36. 1899.
    Derselbe, Berliner klin. Wochenschrift. No. 9. 1900.
    Derselbe, Allgemeine Pathologie des Blutes. 1901.
12. Litten, Ueber basophile Körnungen in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. No. 36 und 44. 1899.
13. Bloch, Deutsche med. Wochenschr. No. 5. 1899.
14. Cohn, M., Münchener med. Wochenschr. No. 6. 1900.
15. Hamel, Ueber die Beziehungen der körnigen Degeneration der roten Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes. Archiv f. klin. Med. LXVII. 1900.
16. Strauss, Demonstration von Blutpräparaten. Verhandlungen der Berlin. Med. Ges. Berliner klin. Wochenschr. Februar 1900. No. 8.
17. Sabrazès et Bouret et Leyer, Les Hémalies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique. Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1900.
18. Senator, Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 7.
19. Ulmann, Berliner klin. Wochenschr. 1900. No. 7.

20. Moritz, O., Zur Kenntnis der basophylen Granulationen der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. No. 5. 1901.
21. Moritz, O., Die gekörnten Erithrocyten bei Bleivergiftung. Petersburger med. Wochenschr. No. 26. Juni 1901.
22. Jawein, Georg, Zur Frage über den Ursprung und die Bedeutung der basophilen Körner und der polychromatophylen Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. No. 35. 1901.
23. Rosin u. Bibergeil, Ergebnisse Vitaler Blutfärbungen. Deutsche med. Wochenschr. No. 3. 1902.
24. Löwenthal, Waldemar, Versuche über die körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. No. 15. 1902.
25. Schmidt, Zur Frage der Entstehung der basophilen Körner in den roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. No. 44. 1902.
26. Aschheim, S., Zur Kenntniss der Erythrocytenbildung. Dissertation der Universität zu Freiburg. 1902.

Thesen.

I.

Ungünstige soziale Verhältnisse sind eines der wichtigsten ätiologischen Momente für Tuberkulose.

II.

Syphilis und Gonorrhoe sind Infektionskrankeiten; sie müssen deshalb als Volksübel betrachtet werden und die von ihnen heimgesuchten unbemittelten Menschen sollen auf Staatskosten behandelt werden.

III.

Die tuberculöse Natur des Lupus erythematodes ist nicht bewiesen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Naum M. Friedmannoff, Sohn des Kaufmanns Marco A. Friedmannoff, wurde am 14./1. Dezember 1877 in Stara Zagora (Bulgarien) geboren. Den ersten Unterricht genoss er in Stara Zagora in der dortigen Volksschule und erhielt dann die weitere Ausbildung auf dem Staats-Gymnasium von Philippopel, das er 1897 absolviert hatte. Michaelis 1898 wurde Verfasser an der medicinischen Fakultät der Universität Berlin immatrikuliert. Am 22. Juli 1902 bestand er das Tentamen Medicum und am 29. Juli das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit zn Berlin besuchte er die Vorlesungen, Kliniken, Polikliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten: A. Baginsky, v. Bergmann, Blumenthal, Bennecke, Behrend, R. du Bois-Reymond, Engelmann, Ewald, Fritsch, A. Fränkel, Graeff, Gusserow, Gabriel, Grawitz, Gerhard †, Hertwig, Hirschberg, Heubner, Hoffa, Jolly, Jacobsohn, R. Krause, Kraus, A. König †, Klemperer, Köppen, v. Leyden, Lesser, Loewy, Mendel, Michaelis, J. Munk, Mendelsohn, Nagel, Neumann, Oestreich, Posner, Pringsheim, Pick, Rubner, Senator, R. Virchow †, H. Virchow, Waldeyer, Wittmack, Zabludowski.

Während seiner klinischen Semester war er in den Kliniken und Polikliniken folgender Herren thätig:

I. In der I. med. Klinik der Kgl. Charité des Herrn Geh. Rats Prof. v. Leyden.
II. In der Kgl. Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Herrn Prof. Lesser.
III. In der Privat-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Herrn Dr. Joseph.
IV. In der Privat-Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des Herrn Dr. G. Rosenthal.
V. In der Privat-Klinik für Frauenkrankheiten des Herrn Dr. Falk.

Allen diesen seinen hochverehrten Lehrern spricht Verfasser für ihre Bemühungen seinen ehrerbietigsten Dank aus.